

DEPRESE U SCHIZOFRENIE

doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Jan Čermák^{1,2,3}

¹Psychiatrické centrum Praha, Praha

²Centrum neuropsychiatrických studií, Praha

³3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Souběžný výskyt depresivních příznaků u schizofrenie je častý, studie odhadují jejich incidenci až 65 %. Deprese se může vyskytnout v kterékoliv fázi schizofrenního onemocnění, u prvních epizod i chronických nemocných, v prodromální fázi, během akutní epizody schizofrenie nebo jako postpsychotická deprese. Popisována je také farmakogenně navozená deprese po terapii klasickými antipsychotiky. Deprese u schizofrenie je spojena se zvýšeným rizikem suicidálního jednání. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit komorbidní depresi od sekundární deprese, ostatních symptomů schizofrenie a jiných psychiatrických poruch. Lékem volby jsou antipsychotika druhé generace (A2G). Jejich antidepresivní účinek je dobře zdokumentován, některá z nich mají i prokázaný efekt antisuicidální. Uplatnění antidepresiv je v terapii závažnější postpsychotické deprese, pokud se neprokáže efekt A2G. Klíčová slova: schizofrenie, depresivní syndrom, suicidium, antipsychotika druhé generace.

DEPRESSION IN SCHIZOPHRENIA

Concurrent depressive symptoms in schizophrenia are frequent; their incidence is estimated up to 65 %. Depression can occur in any phase of schizophrenia: first episode or chronic illness, during prodromal phase, acute episode, or as a postpsychotic depression. Some authors report a drug-induced depression after treatment with classical antipsychotics. Depression in schizophrenia is associated with increased risk of suicidal behavior. Diagnostics should differentiate comorbid depression from secondary depression, other schizophrenia symptoms, and other psychiatric conditions. Treatment of choice are second-generation antipsychotics (2GA). Their antidepressant efficacy has been sufficiently documented, some of them also showed anti-suicidal effects. Antidepressants may be used in treatment of more severe postpsychotic depression, if there is not sufficient treatment response to the 2GA.

Key words: schizophrenia, depressive syndrome, suicide, second-generation antipsychotics.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 3: 133–136

Úvod

Navzdory jasné demarkaci schizofrenie od afektivních poruch, kterou provedl Kraepelin koncem 19. století, není dnes pochyb o tom, že depresivní příznaky patří mezi velmi časté doprovodné příznaky schizofrenie. Názory na jejich vzájemný vztah procházely v čase proměnou, od Bleulera, který popisoval jejich výskyt v průběhu schizofrenie, přes analytické pohledy, které spojovaly depresi s dobrou prognózou, až po současné výzkumy sledující neurobiologické, klinické a terapeutické koreláty (25). Hledají se vzájemné genetické souvislosti mezi schizofrenií a afektivními poruchami, zejména bipolární poruchou (15), i distinktivní biologické markery deprese u schizofrenie, jako například neuropsychologické deficity, zejména v oblasti pozornosti (12), nebo neuroanatomické odlišnosti detekovatelné na magnetické rezonanci a pozitronové tomografii (13).

Klinický obraz

Prominentní depresivní příznaky u schizofrenie tvoří i samostatný subtyp schizofrenie podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10): Postschizofrenní depresi, která je v americké

DSM-IV zmiňována pouze v appendixu. Deprese se však může vyskytnout v kterékoliv fázi schizofrenního onemocnění, u prvních epizod i chronických nemocných. Depresivní symptomy bývají prodromálními příznaky, jsou významnou součástí akutní epizody schizofrenie, může se jednat o časnou postpsychotickou depresi (do 6 měsíců po odeznění akutní epizody) anebo o pozdní postpsychotickou depresi nastupující za více než 6 měsíců po akutní fázi onemocnění (tabulka 1). Jak poukazuje Hausmann a Fleischacker (8), klasifikace depresivních příznaků bývá nejednoznačná a komplikovaná. Proto se z praktických důvodů klinický obraz deprese u schizofrenie zjednodušuje na [1] komorbidní výskyt depresivních a psychotických příznaků, na [2] farmakogenně navozenou akinetickou depresi po terapii klasickými antipsychotiky a na [3] postpsychotickou depresi (19). Údaje o incidenci se výrazně liší v závislosti na studii, metodice, studované populaci a délce sledování (nejnižší údaje pocházejí z průřezových sledování); rozptýl je veliký od 6 % do 65 % (25). Povědomí o současném výskytu příznaků mezi psychiatry je přitom relativně vysoké. Jak ukazují mezinárodní průzkumy, většina psychi-

Tabulka 1. Depresivní příznaky v průběhu schizofrenie (Mulholland a Cooper, 2000)

Fáze	Vztah k akutní epizodě	Odhadovaná prevalence	Terapie
Deprese jako prodromální příznak	Známka hrozícího relapsu	50 %	Zvýšit psychosociální podporu. Nesnižovat AP předčasně. V případě potřeby zvýšit AP.
Depresivní příznaky jako významná součást akutní epizody	Jasně přítomné během akutní epizody (odlišit od schizoaf. por.). „Odhalená deprese“ – je přítomna v akutní fázi, ale odhalí se až poté, co se léčbou zlepší pozitivní příznaky.	22–80 %	Vyžaduje účinnou počáteční antipsychotickou léčbu. Zvážit A2G. pečlivé klinické zhodnocení rizika suicidia.
Časná postpsychotická deprese (prvních 6 měsíců po akutní epizodě)	Depresivní příznaky odeznívají pomaleji než ostatní akutní příznaky. Depresivní příznaky se objevují po odeznění akutní epizody.	25 %	Pokračovat adekvátní léčbu AP, zvážit A2G. V případě závažných příznaků antidepressiva.
Pozdní postpsychotická deprese (více než 6 měsíců po akutní epizodě)	Depresivní příznaky se objevují jako následek akutní epizody nebo přetrvávají déle než 6 měsíců po akutní epizodě = depresivní příznaky nekorelují s průběhem akutních příznaků.	13–33 % (hospitalizovaní)	Antidepressiva (SSRI) Změna AP může pomoci; pokud nedochází ke zlepšení, pak clozapin.

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika depresivních příznaků u schizofrenie (upraveno podle Mulholland a Cooper, 2000)

Diagnóza	Poznámka	Intervence
Organické příčiny		
Somatická onemocnění	Anémie, nádory, infekce, neurologická onemocnění, aj.	Terapie primární poruchy
Vedlejší účinky léků	Betablokátory, Ca antagonisté, hypnotika, indometacin, sulfonamidy, kortikosteroidy, atd.	Terapie primární poruchy (tzn. vysazení medikace, pokud lze)
Návykové látky	Alkohol a ostatní drogy	Léčba závislosti
Symptomy z vysazení	Např. po benzodiazepinech	Řízené vysazování
Negativní příznaky	Odlišit od depresivních příznaků	Antipsychotika 2. generace
Kognitivní příznaky (deficit)	Odlišit od depresivních příznaků	Antipsychotika 2. generace, rehabilitace kognitivních funkcí
Schizoafektivní porucha	Diferenciálně dg. odlišit	Terapie schizoafektivní poruchy
Psychotická deprese	Diferenciálně dg. odlišit	Terapie psychotické deprese
Poruchy přizpůsobení		
Akutní	Trvání kratší než 2 týdny	Psychosociální podpora
Chronická („demoralizační syndrom“)	Prodoužené trvání	Psychosociální podpora, zvážit antidepressiva

atrů rozpoznává komorbiditu deprese až u jedné třetiny svých pacientů se schizofrenií (2, 24).

Depresivní příznaky se buď zlepšují spolu s psychotickými v průběhu léčby antipsychotiky, anebo mohou být na psychotických symptomech nezávislé. Tradičně se předpokládá, že přítomnost deprese na počátku léčby je spojena s příznivým vývojem onemocnění, například menším počtem negativních symptomů v dalším sledování (21). Naopak kontinuální přítomnost depresivních příznaků v dalším průběhu schizofrenie s sebou přináší konkrétní prognosticky nepříznivé znaky: vyšší počet relapsů, častější a delší hospitalizace, abúzus návykových látek, horší terapeutická odpověď, případně farmakorezistence, navíc byla také opakovaně prokázána spojitost s horším kognitivním výkonem, sociálním selháváním a ve finálním důsledku se sníženou kvalitou života (8).

Tak jako u ostatních depresivních syndromů i u schizofrenní deprese, v akutní fázi i u postpsy-

chotické, představuje největší riziko potenciální suicidální jednání. Oproti ostatním všeobecným rizikovým faktorům sebevraždy (předchozí suicidální pokus v anamnéze, abúzus návykových látek, sociální izolace) jsou pro suicidální tendence u schizofrenie specifické další konkrétní znaky, jako je například dlouhodobé onemocnění s exacerbacemi, přetrvávání příznaků onemocnění a snížená výkonnost v době propuštění, nedávné ukončení hospitalizace, dobrý náhled na onemocnění, vyšší socioekonomické postavení, vyšší intelekt, velká očekávání, obavy z deteriorace, zachovalé kognitivní funkce, nadměrná závislost nebo ztráta víry v terapii, depresivní nálada, beznadě, hostilita při poslední kontrole nebo hospitalizaci, prominentní pozitivní příznaky a parkinsonské příznaky, převaha mužů je pravděpodobně méně výrazná (9, 16, 22, 23). Většina epidemiologických dat uvádí celoživotní prevalenci suicidálních myšlenek u nemocných se schizofrenií až 50 %; 10–13 % spáchá dokonanou

sebevraždu. Pacienti se schizofrenií používají násilnější prostředky a jejich pokusy jsou letálnější. Jak ukázala analýza všech sebevražd spáchaných ve Finsku za období 12 měsíců, 7 % obětí z celkového počtu dokonaných sebevražd trpělo schizofrenií (10). Z nich plná polovina spáchala sebevraždu do 3 měsíců po propuštění z hospitalizace a 51 % obětí mělo kontakt s psychiatrickými službami v průběhu posledních 4 dnů před sebevraždou.

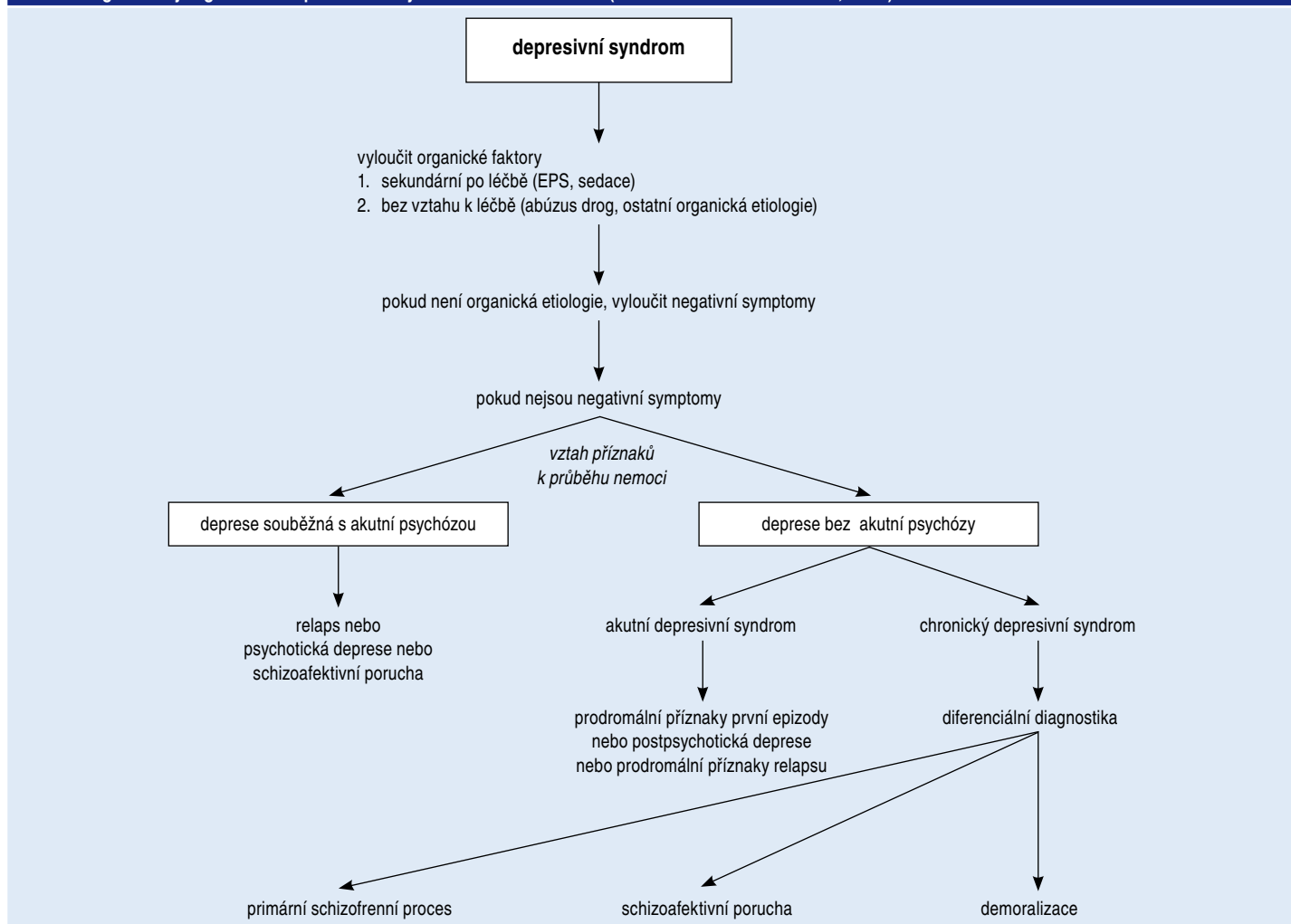
Diferenciální diagnostika

K posouzení míry deprese lze použít běžných klinických nástrojů používaných ve výzkumu deprese (škály Hamiltonova [HAMD], Montgomeryho-Asbergové [MADRS]) anebo specifických položek škál schizofrenie. V poslední době se stále častěji používá i specifická Calgarská škála deprese u schizofrenie (Calgary Depression Scale for Schizophrenia; 1).

Diferenciálně diagnostické schéma v diagnostice depresivního syndromu je uvedeno na obr. 1 (8). Iničiálně je třeba vyloučit ostatní etiologické možnosti, kdy je deprese sekundárním příznakem (tab. 2). Především to jsou možné organické příčiny, primární somatická onemocnění (například endokrinní onemocnění, metabolická, kardiovaskulární, infekční, neurologická, anémie, nádory a další), další příčinou mohou být potenciálně depresogenní léky (kromě psychofarmak a návykových látek včetně alkoholu to jsou především steroidní hormonální preparáty, některá antiparkinsonika, betablokátory, antihistaminika, chemoterapeutika aj.) anebo syndromy z vysazení, například benzodiazepinů. Obtíže může také činit odlišení depresivních příznaků od negativních symptomů, především v rámci deficitního syndromu anebo kognitivní dysfunkce. Při současném výskytu psychotických a depresivních symptomů je samozřejmě nutné vyloučit i depresivní typ schizoafektivní poruchy nebo depresivní poruchu s psychotickými příznaky. V diagnostických úvahách je také třeba myslet na reaktivní symptomy, adaptační poruchy přizpůsobení s depresivní symptomatikou, buď akutní s délkou trvání do 2 týdnů, anebo chronické.

Pokud jde o přímou souvislost mezi terapií klasickými antipsychotiky a vznikem deprese (tab. 3), zdá se, že pro hypotetizovaný přímý depresogenní účinek antipsychotik zprostředkovaný antidopaminergním působením existuje zatím málo důkazů. Jedním z nich může být malá studie z jednofotonové emisní tomografie ukazující pozitivní korelaci mezi bloádou dopaminových D2 receptorů ve striatu a depresivními symptomy u nemocných léčených typickými antipsychotiky (5). Většina depresivních symptomů po antipsychotikách se vysvětluje buď extrapyramidovými vedlejšími nežádoucími účinn-

Obr. 1. Diagnostický algoritmus depresivního syndromu u schizofrenie (Hausmann a Fleischhacker, 2002)



Tabulka 3. Antipsychotika a depresivní symptomy u schizofrenie (Mulholland a Cooper, 2000)

Termín	Předpokládaný mechanismus	Důkazy pro hypotézu	Intervence
Farmakogenní deprese	Přímé depresogenní účinky antipsychotik (dopaminergní?)	Velmi slabé	
Akinetická deprese	EPS vyvolané antipsychotiky – bradykineze, ztráta spontaneity, fenotypicky napodobují depresi, pokles nálady sekundární u akineze.	Pravděpodobně vysvětlí 10–15 % depresí u sch.	Snížit AP, anticholinergika, antipsychotika 2. generace
Neuroleptická dysforie	Dysforie s nebo bez motorických projevů akathisie. Může se manifestovat jako agitovaná deprese.	Chronická akathisie u 25 % nemocných. Výskyt signifikantní dysforie neznámý.	Anticholinergika (méně účinná než u akineze). Benzodiazepiny, betablokátory. Snížit AP, antipsychotika 2. generace.

ky („akinetická deprese“), anebo negativní subjektivní reakcí na podání léků („neuroleptická dysforie“). Akinetická deprese je ve své podstatě sekundární, jedná se o bradykinezi, ztrátu spontaneity. Neuroleptická dysforie může být doprovázena typickými motorickými příznaky akathisie, případně může navenek imponovat jako agitovaná deprese. Příznaky neuroleptické dysforie jsou popisovány od počátků zavedení antipsychotik do léčby schizofrenie, kdy si pacienti stěžovali, že se cítí otupělí, nic nechápou, nemohou normálně myslet, cítí se jako zombie (3).

Terapie deprese u schizofrenie

Jak ukazují metaanalýzy, údaje o efektivitě antidepresiv v terapii deprese u schizofrenie jsou přinejlepším nejednoznačné. Whitehead a spol. (27) zařadili do Cochrany databáze randomizovaných kontrolovaných studií celkem 11 randomizovaných placebem kontrolovaných studií sledujících účinnost antidepresiv v léčbě deprese u nemocných se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou. Všechny studie byly vesměs malé, pokud jde o velikost souboru (obvykle méně než 30 pacientů v jedné léčené skupině), a heterogenní, pokud jde o testovaná an-

tidepresiva. Statistické výsledky ukázaly marginálně signifikantní převahu antidepresiv, rovněž antidepresivní terapie nevedla ke zhoršení psychotických příznaků. Závěry metaanalýzy vyznívají nicméně velmi opatrně ve smyslu, že neexistují přesvědčivé důkazy podporující nebo zamítající užití antidepresiv v léčbě deprese u schizofrenie.

Jako efektivnější se jeví léčba antipsychotiky 2. generace (A2G). První údaje o jejich antidepresivním účinku pocházejí z post-hoc analýz velkých registračních studií nových antipsychotik. Většina testovaných antipsychotik (clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, amisulprid, aripiprazol, ziprasidon, zotepin) byla účinnější než placebo nebo klasické antipsychotikum (nejčastěji haloperidol) nejen v jednotlivých položkách a subškálách afektivity derivovaných z obecných škál, ale i ve specifických nástrojích hodnotících míru depresivity, jako je HAMD či MADRS (11, 18). První vzájemná srovnání jednotlivých antipsychotik mezi sebou naznačují, že například olanzapin a risperidon jsou v léčbě postpsychotické deprese stejně efektivní (7). Antidepresivní účinky A2G byly také dostatečně prokázány v terapii depresivní fáze bipolární deprese ve velkých, placebem kontrolovaných studiích u olanzapinu sa-

motného a u kombinace olanzapinu s fluoxetinem (26) a u quetiapinu (6). Další léky (např. aripiprazol) se v současnosti rovněž testují v této indikaci. Antidepressivní účinky nízkých dávek amisulpridu jsou dokumentovány v léčbě dystymie a deprese (14). Antidepressivní efekt antipsychotik je též nepřímo podpořen jejich jinými klinickými indikacemi, např. augmentací antidepressivní terapie u farmakorezistentních nebo jen parciálně se zlepšujících depresivních nemocných (20) a jejich antisuicidálními účinky. V rozsáhlé mezinárodní dvouleté studii prevalence suicidálního chování u schizofrenie a schizoafektivní poruchy (InterSePT) byl u 980 nemocných s vysokým rizikem suicidia srovnáván účinek olanzapinu a clozapinu (17). Ačkoliv v obou skupinách byl nízký počet dokonaných sebevražd (5 ve skupině clozapinu, 3 u olanzapinu), výsledky ukázaly statisticky vyšší účinnost clozapinu v redukci suicidality měřené počtem sebevražedných pokusů, potřebou hospitalizace či jiné záchranné intervence nebo potřebou přídatné medikace antidepressivy, anxiolytiky nebo tlumivými léky.

Přesný mechanismus antidepressivního působení A2G není zcela objasněn, ale předpokládá se ovlivnění klíčových receptorových systémů regulujících afektivitu, stejně tak jako tomu je v případě antidepressiv (4, 28). Antidepressiva kromě zvyšování hladin serotoninu

působí down-regulaci 5-HT_{2a} receptorů, které jsou rovněž blokované A2G, ty navíc pomocí antagonizmu na dopaminových D₂ receptorech nepřímo „stabilizují“ serotoninový receptorový systém (28). Navíc současné podání SSRI a A2G pravděpodobně posiluje uvolnění noradrenalinu v locus coeruleus (4).

Závěr

Vzhledem k vysoké prevalenci depresivních příznaků u schizofrenie, navíc spojené i s vysokým rizikem suicidálního jednání, je její diagnostice a léčbě třeba věnovat zvýšenou pozornost. Komorbidní deprese může navíc velmi negativně ovlivnit terapeutickou odpověď, kvalitu života nemocných a výsledek stavu onemocnění.

Při rozhodování o terapeutickém postupu je rozhodující diferenciální diagnostika (obr. 1), odlišení komorbidní deprese od dalších depresivních syndromů včetně sekundárních, od ostatních symptomů schizofrenie (negativní, kognitivní deficit), jiných psychiatrických poruch (schizoafektivní porucha, psychotická deprese, reakce z přizpůsobení) a od deprese vzniklé v souvislosti s podáním antipsychotik (neuroleptická akineze a dysforie).

Terapie se pak odvíjí od etiologie depresivního syndromu, důležité je, že lékem volby pro depresi ve všech fázích schizofrenie (prodromální, akutní

i pozdní postpsychotické) jsou antipsychotika druhé generace. Jejich antidepressivní účinek je dobře zdokumentován, některá z nich mají i prokázaný efekt antisuicidální. Nová antipsychotika nahrazující starší neuroleptika mohou také svým příznivým profilem vedlejších nežádoucích účinků snížit četnost depresivních syndromů vyvolaných právě podáním klasických antidopaminergních farmak. Antidepressiva neprokázala svoji výhodu oproti A2G v léčbě deprese v prodromální a akutní fázi, jejich uplatnění je v terapii závažnější časné a pozdní postpsychotické deprese, pokud se neprokáže efekt A2G. V případě farmakorezistentních depresivních stavů lze uvažovat o obdobných strategiích jako v případě jiných rezistentních depresí, tzn. augmentace, kombinace, případně elektrokonvulzivní léčba.

*Podpořeno projektem MŠMT ČR
č. CNS 1M0517.*

doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
161 03 Praha 6
e-mail: mohr@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

- Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1990; 3: 247–251.
- Addington DD, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR, Siris SG. Clinical issues related to depression in schizophrenia: an international survey of psychiatrists. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 189–195.
- Awad AG, Voruganti LN. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability—are patients better off? *Can J Psychiatry* 2004; 49: 297–302.
- Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 Suppl 8: 30–40.
- Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs – D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 31–36.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
- Dollfus S, Olivier V, Chabot B, Deal C, Perrin E. Olanzapine versus risperidone in the treatment of post-psychotic depression in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2005; 78: 157–159.
- Hausmann A, Fleischacker WW. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 83–96.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 9–20.
- Heilä H, Isometsä ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1235–1242.
- Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 3: 4–9.
- Kohler C, Gur RC, Swanson CL, Petty R, Gur RE. Depression in schizophrenia: I. Association with neuropsychological deficits. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 165–172.
- Kohler C, Swanson CL, Gur RC, Mozley LH, Gur RE. Depression in schizophrenia: II. MRI and PET findings. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 173–180.
- Leclercq Y, Boyer P, Turjanski S, Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group. *J Affect Disord* 1997; 43: 95–103.
- Maier W, Hofgen B, Zobel A, Rietschel M. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 159–166.

- Meltzer HY. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 279–283.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
- Moller HJ. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: a review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 83–93.
- Mulholland CC, Cooper SJ. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6: 169–177.
- Nemeroff CB. Use of Atypical Antipsychotics in Refractory Depression and Anxiety (*J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 8: 13–21).
- Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, Torremans M. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 58: 247–252.
- Potkin SG, Alphas L, Hsu C, Krishnan KR, Anand R, Young FK, Meltzer H, Green A; InterSePT Study Group. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 444–452.
- Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 127–135.
- Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185–197.
- Siris SG, Bench C. Depression and schizophrenia. In: *Schizophrenia, 2nd Edition* (Eds. Hirsch SR, Weinberger DR). Blackwell Science Ltd., Malden MA, Oxford, Carlton, 2003; 142–167.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *The Cochrane Library*, Vol. 1, 2006.
- Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, Suppes T, Calabrese JR. Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 Suppl 5: 40–8. 28. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 190–201.